

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616-002.582

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ С АУТОИММУННЫМ ХАРАКТЕРОМ ВОСПАЛЕНИЯ

Зинченко Ю. С.¹, Старшинова А. А.², Малкова А. М.³,
 Кудрявцев И. В.^{4, 5}, Яблонский П. К.^{1, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁵ Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Контактная информация:

Старшинина Анна Андреевна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2; Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: starshinova_777@mail.ru,
 starshinova_aa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
 19.01.2022 и принята к печати
 26.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность: в настоящее время все больше привлекает внимание теория об аутоиммунной природе саркоидоза. Однако не определены четкие критерии аутоиммунного воспаления при данном гранулематозном заболевании, которые позволяют определить тактику ведения пациентов с саркоидозом легких. **Материалы и методы:** В 2017–2019 годах проведено проспективное сравнительное исследование с включением 187 человек: I группа (n = 114) — пациенты с саркоидозом легких; группа контроля — здоровые лица (n = 73). Триггеры были выявлены по опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами». Аутоантитела в крови определялись с применением иммуноферментного анализа. В-лимфоциты периферической крови были исследованы с применением проточной цитофлуометрии. Статистический анализ проведен с использованием Statistica 10.0 методами параметрической и непараметрической статистики, различия или показатели связи считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования: на основании полученных данных были выявлены триггеры, которые достоверно часто выявлялись у больных с характерной для аутоиммунного процесса симптоматикой (88,5 % против 50,0 %, $p = 0,042$). Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (а-MCV) определялись в два раза чаще, чем в группе контроля (40,9 % и 25,0 % соответственно). Диагностически значимо было повышение уровня В-клеток CD5+CD27 — более 12,45 % и изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти — более 2:1. **Выводы:** критериями аутоиммунного воспаления у больных саркоидозом является повышение уровня анти-MCV более 10 Ед/мл и уровня CD5+CD27 — более 12,45 % при изменении соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти в соотношении 2:1. Данный комплекс имеет высокую диагностическую чувствительность (91,0 %) и специфичность (88,0 %).

Ключевые слова: В-лимфоциты, антитела, аутоиммунное воспаление, иммунные комплексы, саркоидоз, триггеры.

Для цитирования: Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Малкова А.М., Кудрявцев И.В., Яблонский П.К. Особенности ведения больных саркоидозом с аутоиммунным характером воспаления. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):93-103. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-93-103.

FEATURES OF MANAGEMENT OF SARCOIDOSIS PATIENTS WITH AUTOIMMUNE INFLAMMATION

Zinchenko Y. S.¹, Starshinova A. A.², Malkova A. M.³,
Kudryavtsev I. V.^{4, 5}, Yablonskiy P. K.^{1, 3}

¹ Saint Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁵ School of Biomedicine of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Corresponding author:

Starshinova Anna A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: starshinova_aa@almazovcentre.
ru, starshinova_777@mail.ru

Received 19 January 2022; accepted 26
January 2022.

ABSTRACT

Introduction: Currently, the theory of the autoimmune nature of sarcoidosis is increasingly attracting attention. However, there are no clear criteria for autoimmune inflammation in this

granulomatous disease, which makes it possible to determine the management tactics of patients with pulmonary sarcoidosis. **Materials and methods:** In 2017–2019 a prospective comparative study was conducted with the inclusion of 187 people: group I (n = 114) — patients with pulmonary sarcoidosis; control group — healthy individuals (n = 73). Triggers were identified according to the questionnaire “Autoimmune syndrome induced by adjuvants”. Autoantibody levels in the blood were determined using enzyme immunoassay. Peripheral blood B-lymphocytes were examined using flow cytometry. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 by parametric and nonparametric statistical methods, differences or correlation indicators were considered significant at $p \leq 0.05$. **Results of the study:** triggers were significantly often detected in patients with the symptoms of the autoimmune process (88.5 % vs. 50.0 %, $p = 0.042$). Antibodies to modified citrullinated vimentin (a-MCV) were detected twice as often as in the control group (40.9 % and 25.0%, respectively). The increase in the level of CD5+CD27 B cells — more than 12.45 % and a change in the ratio of “naive” B cells to memory cells of more than 2:1 were diagnostically significant. **Conclusion:** The criteria for autoimmune inflammation in patients with sarcoidosis is an increase in the level of anti-MCV more than 10 units / ml and the level of CD5+CD27 — more than 12.45 % with a change in the ratio of “naive” B cells to memory cells in a ratio of 2:1. This complex has a high diagnostic sensitivity (91.0 %) and specificity (88.0 %).

Key words: antibodies, autoimmune inflammation, B-lymphocytes, immune complexes, sarcoidosis, triggers.

For citation: Zinchenko YS, Starshinova AA, Malkova AM, Kudryavtsev IV, Yablonskiy PK. Features of management of sarcoidosis patients with autoimmune inflammation. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):93-103. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-93-103.

Список сокращений: a-MCV — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (modified citrullinated vimentin), АСИА — аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами, ДС — диагностическая специфичность, ДЧ — диагностическая чувствительность, ДЭ — диагностическая эффективность, ИК — иммунные комплексы.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно полученным за последние годы данным, саркоидоз является генетически обусловленным гранулематозным заболеванием с аутоиммунными проявлениями, развитие которого провоцируют различные триггерные факторы [1]. Способность к самоизлечению как острых, так и подострых форм саркоидоза может свидетельствовать об элиминации провоцирующего фактора и об обратном развитии аутоиммунных реакций [2]. Хроническое прогрессирующее течение часто требует назначения иммуносупрессивной терапии с включением

глюкокортикостероидов, с возможностью рецидива при их отмене, что также характерно для течения аутоиммунных заболеваний [3].

Патоморфологическим признаком саркоидоза считается эпителиоидноклеточная гранулема без казеозного некроза и кислотоустойчивых микроорганизмов (что отличает его от туберкулеза — заболевания с доказанной инфекционной природой) [4, 5].

Клиническое течение при саркоидозе отличается гетерогенностью. Существуют как варианты подострого, хронического прогрессирующего течения с формированием фиброзных изменений и недостаточности органа, так и особые острые формы заболевания, к которым относится синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда–Вальденстрема [6]. Классическое стадирование заболевания по критериям Scadding подразумевает подразделение, основанное на рентгенологической картине в зависимости от вовлечения легочной паренхимы и внутригрудных лимфатических узлов (0–IV стадии заболевания) и выделяется в качестве фенотипа в связи с прогностическим значением [7].

Кроме того, рядом экспертов (YS Wasfi и соавторами (2014), A. Prasse и соавторами (2008), целевой группой Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям (2011)) были предприняты попытки выделения фенотипов саркоидоза в зависимости от начала заболевания — острого или хронического, самостоятельного разрешения и стойкости изменений, исхода, выраженности клинических проявлений и нарушения функции органа, внелегочных поражений, а также ответа на противовоспалительную терапию [8, 9].

При этом, несмотря на попытки разделить пациентов с саркоидозом, предполагается, что выделение небольшой, клинически однородной группы пациентов было бы более информативным и значимым для индивидуализации наблюдения и лечения [10, 11].

Отсутствие единого представления об этиологии, патогенезе, а также клиническая неоднородность заболевания являются причинами отсутствия единого подхода к лечению. Не проведено достаточного количества рандомизированных клинических исследований по лечению, препараты иммуносупрессивной терапии, традиционно применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний (глюкокортикостероиды, цитостатики, препараты биологической терапии), были рекомендованы эмпирически, четких критериев для их назначения нет [12, 13, 14].

Концепция аутоиммунной природы саркоидоза заключается в развитии иммунологических нарушений и клинических проявлений у генетически предрасположенных индивидуумов под воздействием различных внешних и внутренних триггерных факторов [15, 16].

Рассмотрение саркоидоза в рамках данной концепции может дать предпосылки к выделению категории пациентов с наличием аутоиммунных проявлений, а также определению показаний к применению иммуносупрессивной терапии [17]. Так, в 2015 году для группы интерстициальных пневмоний были сформулированы критерии для выделения категории «интерстициальная пневмония с аутоиммунными чертами», что дало толчок исследованиям в этой области, которые за очень короткий период времени привели к лучшему пониманию патогенеза и течения данной группы заболеваний [18].

Таким образом, определение характеристик аутоиммунного воспаления при саркоидозе является значимым в определении тактики ведения и прогноза течения заболевания.

Цель исследования — выявить критерии аутоиммунного воспаления у больных саркоидозом легких для определения тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2017 по 2019 годы было проведено проспективное сравнительное исследование по типу «группа–контроль» с набором материала на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

В исследование было включено 187 человек: I группа — пациенты с установленным диагнозом «саркоидоз легких» ($n = 114$); II группа (контроль) — здоровые лица ($n = 73$). Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, впервые выявленный саркоидоз легких (по критериям ATS/ERS/WASOG, 1999). Критерии исключения: прием противотуберкулезной и иммуносупрессивной терапии, курс плазмафереза, ВИЧ-инфекция, сифилис, опухолевые заболевания, декомпенсированный сахарный диабет, аутоиммунная патология. Контрольная группа — здоровые добровольцы без хронических и острых заболеваний, контактов с больными туберкулезом, с отрицательными результатами пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Среди пациентов с саркоидозом преобладали пациенты с впервые выявленным саркоидозом легких 2–3 стадии подострого течения (85,1 %) и синдромом Лефгрена (14,9 %).

Все пациенты прошли стандартный комплекс обследования, дополненный специальными методами. С целью диагностики аутоиммунного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА), проводилось анкетирование по стандартизованному опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами» [2, 19]. В ФГБОУ «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» с применением ELISA (ORGENTEC, Germany) был определен уровень аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (a-MCV), положительным считался уровень более 19,5 Ед/мл. В Институте экспериментальной медицины методом проточной цитофлуориметрии был исследован субпопуляционный состав В-лимфоцитов периферической крови с применением панели моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами: anti-IgD Alexa Fluor 488, anti-CD38 PE, anti-CD183, PE/Dazzle™ 594, anti-CD27 PC7, anti-CD24 APC, anti-CD19 APC/Cy7, anti-CD5 Pacific Blue и anti-CD45 Krome Orange, моноклональные антитела против IgD, CXCR3 и CD19 производства BioLegend, Inc. (США), против CD38, CD27, CD24, CD5 и CD45 производства Beckman Coulter, Inc (США). Применялся проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, Inc.), в каждом об-

разце анализировалось не менее 5000 CD19+ В-клеток. Анализ данных проводился с помощью Kaluza software (Beckman Coulter, Inc., США).

Полученные в ходе исследования показатели были внесены в базу данных и проанализированы с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количе-

ственные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия

Таблица 1. Спектр АСИА-триггеров при саркоидозе и риск развития заболевания при их влиянии

Изучаемые АСИА-триггеры	I группа — саркоидоз легких, n = 100	II группа — здоровые лица, n = 73	χ^2	P	RR
	n/%				
Стресс в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания	75 (75,0) *	0	79,59	< 0,001	3,0
Аллергические заболевания	55 (55,0) *	12 (16,0)	20,85	< 0,001	1,22
Наследственность по аутоиммунным заболеваниям	15 (15,0) *	0	8,17	< 0,01	0,17
Курение	49 (49,0)	39 (53,4)	1,52	< 0,1	1,04
Пирсинг	41 (41,0) *	4 (5,5)	23,58	< 0,001	0,69
Татуировки	6 (6,0)	0	1,95	> 0,1	0,06
Кожные инъекции	3 (3,0)	0	0,36	> 0,1	0,03
Металлические импланты	15 (15,0) *	0	8,17	< 0,01	0,17
Зубная амальгама	5 (5,0)	0	1,37	> 0,1	0,05
Искусственные суставы	2 (2,0)	0	0,05	> 0,1	0,02
Силиконовые импланты	2 (2,0)	0	0,05	> 0,1	0,02
Вакцинация в течение последних 10 ± 1 лет	35 (35,0) *	12 (16,0)	5,27	< 0,05	0,53
Профессиональные факторы					
Работа с принтером	18 (18,0) *	0	10,48	< 0,01	0,21
Работа с красителями и дезинфицирующими средствами	6 (6,0)	62 (82,5)*	119,54	< 0,001	0,06
Контакт с металлической пылью	13 (13,0) *	0	6,70	< 0,01	0,14
Воздействие ультрафиолетового излучения	6 (6,0)	0	1,95	> 0,1	0,06

Примечание: *р — достоверные различия при сравнении результатов I группы и группы контроля (II)

χ^2 с коррекцией Йейтса. Количественные данные при оценке субпопуляционного состава В-клеток (% субпопуляций CD19+) были представлены в виде медианы и квартилей (Med (Q25; Q75)). Для расчета новых референтных значений проводился ROC-анализ. Для расчета диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и эффективности (ДЭ) были применены следующие формулы: $a/(a+c)$ для ДЧ, $d/(b+d)$ для ДС, $(a+d)/(a+b+c+d)$ для ДЭ, где a — истинно положительный результат, b — ложноположительный (в случае, когда болезнь присутствует, — результат положительный); c — ложноотрицательный, d — истинно отрицательный (если болезнь отсутствует — результат отрицательный). Для расчета новых референтных значений был проведен ROC-анализ. Производился расчет показателя относительного риска (RR — Relative Risk) и отношения шансов (odds ratio, OR), которое позволяет оценить связь между определенным исходом и фактором риска и сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Значимой считалась величина отношения шансов и относительного риска более 1,0.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГУ» (выписка из протокола № 02-126 от 30.06.2017, дополнения одобрены 20.06.2018), а также Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола № 34.2 от 19.01.2017). Все участники исследования были информированы и подписали согласие на участие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе мы провели анализ всех АСИА-триггеров, а также оценили риск развития саркоидоза при их влиянии (табл. 1).

Согласно представленным в таблице 1 данным, достоверно часто по сравнению со здоровыми лицами в анамнезе у больных саркоидозом встречались следующие АСИА-триггеры: стресс в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания ($p < 0,001$), наличие аллергических заболеваний ($p < 0,001$) и наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний ($p < 0,01$), наличие пирсинга ($p < 0,001$), металлических имплантов ($p < 0,001$), проведение вакцинации за последние 10 лет ($p < 0,05$), а также контакт с металлической пылью ($p < 0,01$) и работа с принтерами ($p < 0,01$).

При этом именно риск развития саркоидоза наиболее высок при воздействии стресса в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания (RR = 3,0), также он повышается при наличии аллергических заболеваний (RR = 1,22) и курения (RR = 1,04).

Из спектра АСИА-симптомов достоверно часто определялись артралгии ($p < 0,05$); при саркоидозе была получена взаимосвязь между ключевыми АСИА-симптомами и АСИА-триггерами (при наличии триггеров достоверно чаще выявлялись ключевые АСИА-симптомы (88,5 % против 50,0 %, $p = 0,042$)).

Далее проведен анализ лабораторных данных, где анализировался уровень анти-MCV в сыворотке крови в группах сравнения (табл. 2).

Согласно полученным данным, у больных с саркоидозом высокий уровень анти-MCV встречался достоверно чаще по сравнению с группой контроля.

В настоящее время отсутствуют данные о референтных значениях анти-MCV для больных саркоидозом, в связи с чем в исследовании были приняты значения для ревматоидного артрита. На следующем этапе нами был произведен расчет показателей анти-MCV с применением ROC-анализа для пациентов с саркоидозом ($n = 93$) (рис. 1).

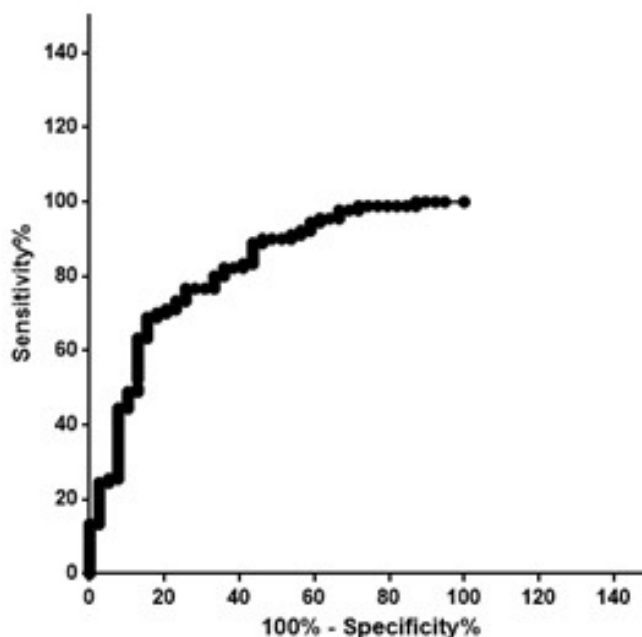


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для анти-MCV у пациентов с саркоидозом

Проведенный ROC-анализ показал, что для саркоидоза диагностически значимы более низкие значения анти-MCV — от 10 Ед/мл (диагностическая чувствительность — 77,0 % и специфичность — 67,0 %, где $p < 0,0001$).

При применении новых референтных значений уровня анти-MCV у больных саркоидозом высокие его показатели определялись в 59,1 % случа-

Таблица 2. Уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину в группах сравнения

Исследуемые группы пациентов	Данные по анти-MCV		CI 95 %
	Повышенный уровень n (%)	Абсолютное значение, Ед/мл (М)	
I группа — саркоидоз легких, n (%) n = 93	40,9 (38/93)*	20,31	16,97–23,64
Группа контроля — здоровые лица, n (%) n = 40	25,0 (10/40)	14,75	11,52–17,99

Примечание: *p < 0,01 — достоверные различия между значениями с группой контроля

Таблица 3. Относительное количество субпопуляций В-клеток по «Вm1-Вm5» классификации у пациентов с саркоидозом и контрольной группы

Субпопуляции В-клеток (% от популяции CD19 + клеток)	Фенотип	I группа — саркоидоз легких (n = 37) Med (Q25; Q75)	Группа контроля — здоровые лица (n = 35) Med (Q25; Q75)	Уровень p
Вm1 — «наивные»	IgD+CD38-	10,10 (7,45; 11,69)	15,44 (12,44; 17,62)	< 0,001
Вm2 — «активированные наивные»	IgD+CD38+	65,40 (62,13; 72,13)	56,79 (49,89; 67,71)	0,001
Вm2' — клетки — предшественники герминального центра	IgD+CD38++	8,06 (6,14; 11,35)	3,98 (2,68; 6,27)	< 0,001
Вm3 + Вm4 — центробласты и центроциты	IgD-CD38+++	0,59 (0,28; 0,71)	0,41 (0,28; 0,95)	0,800
еВm5 — клетки ранней памяти	IgD-CD38+	7,25 (5,26; 11,00)	10,65 (7,90; 15,27)	0,005
Вm5 — покаяющиеся клетки памяти	IgD-CD38-	4,83 (2,92; 6,50)	8,36 (5,61; 14,26)	< 0,001

ев (55/93). Достоверно часто уровень анти-MCV был выше у пациентов с синдромом Лефгрена (27,7 % (10/38); против 3,6 %, (2/55) p = 0,002), что коррелировало с характерной для аутоиммунной патологии симптоматикой (суставной синдром, сухость слизистых, повышение температуры тела, общая слабость, утомляемость и т. п.). При повышенном уровне анти-MCV у больных данные клинические проявления встречались достоверно чаще, чем у пациентов с нормальными показателями (5,4 % против 1,3 % (p = 0,03)).

При оценке субпопуляционного состава В-лимфоцитов по классификации «Вm1-Вm5» (на основании экспрессии на поверхности клеток или молекул IgD и CD38) у пациентов с саркоидозом число активированных «наивных» В-клеток Вm2 и Вm2' предшественников клеток зародышевого центра было значительно выше по сравнению с контрольной группой. (табл. 3).

Как представлено в таблице 3, содержание «наивных» Вm1 клеток и клеток памяти (еВm5, Вm5) у больных было достоверно снижено.

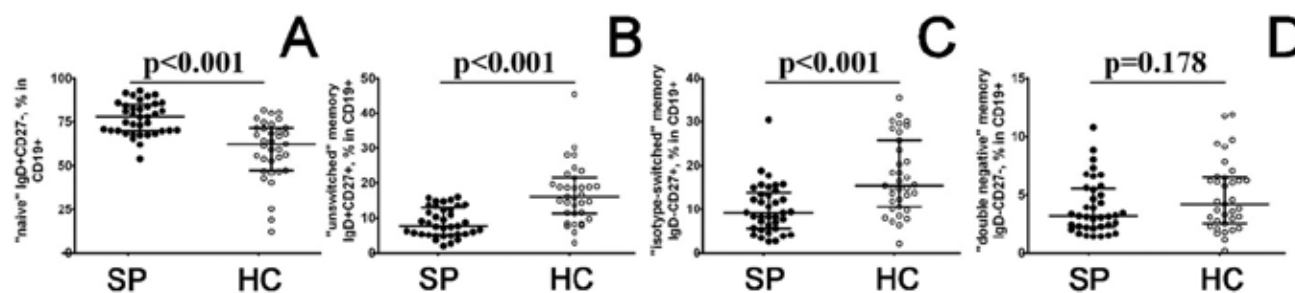


Рис. 2. Распределение «наивных», «непереключенных» и «переключенных по изотипу» В-клеток периферической крови у пациентов с саркоидозом легких (SP) в сравнении со здоровым контролем (HC)

При выделении субпопуляций В-клеток памяти (с непереключенным классом синтезируемых антител («unswitched» IgD+CD27+), с переключенным классом синтезируемых антител («class-switched» memory cells, IgD-CD27+) и «дважды-негативные» клетки памяти (IgD-CD27-) при саркоидозе был выявлен значительно более высокий уровень наивных CD27- В-клеток по сравнению с контрольной группой (77,85 % (69,87; 84,25) против 62,35 % (47,39; 71,42) соответственно, $p < 0,001$, рис. 2, А), а также снижение относительного числа клеток памяти IgD+CD27+ и IgD-CD27+ ($p < 0,001$) (рис. 2, В и С).

Было обнаружено, что у больных саркоидозом имеется повышенный уровень В-регуляторных клеток с фенотипом CD24+++CD38++ по сравнению со здоровым контролем (9,82 % (CI 95 % 7,67–15,48) и 4,69 % (CI 95 % 3,10 — 6,52) соответственно, $p < 0,001$) и с фенотипом CD5+CD27 — по сравнению с группой контроля (17,41 % (CI 95 % 12,28–21,45) и 8,21 % (CI 95 % 5,55–12,01) соответственно, $p < 0,001$). Диагностически значимым фактором является повышение уровня В-клеток CD5+CD27 — более 12,45 % (диагностическая чувствительность — 91,0 %, диагностическая специфичность — 88,0 %) и изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти более 2:1, что характеризует аутоиммунный характер воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным данным, в пользу наличия аутоиммунного воспаления при саркоидозе легких могут свидетельствовать выявленные иммунологические нарушения.

Выявление характерных триггерных факторов, а также связь их с наличием симптомов АСИА-синдрома может быть важным фактором для определения прогноза заболевания. Рассмотрение саркоидоза

за в рамках АСИА-синдрома позволяет предположить, что удаление провоцирующего триггера может привести к улучшению течения заболевания, а его продолжающееся воздействие — к прогрессированию [20–22]. Подобную связь мы можем наблюдать при развитии саркоидных реакций, одним из критериев которых является улучшение после прекращения воздействия провоцирующего фактора — опухоли, лекарственных средств и т. п. [23].

Согласно данным литературы, повышение уровня аутоантител к MCV чаще всего ассоциировано с аутоиммунной патологией, а именно: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими заболеваниями [24, 25]. Полученные нами данные по уровню анти-MCV у больных саркоидозом могут быть применены в качестве критерия аутоиммунного воспаления, как при других заболеваниях с доказанной аутоиммунной природой.

Выявленные изменения в субпопуляционном составе В-клеток также характеризуют наличие аутоиммунного воспаления при саркоидозе, что подтверждается проведенными ранее исследованиями, а также эффектом на фоне анти-В-клеточной терапии (антитела против CD20, ритуксимаб). Как минимум две популяции регуляторных В-клеток, содержащих IL-10-продуцирующие клетки, были значительно увеличены у пациентов с саркоидозом, что характерно для аутоиммунной патологии (первичный синдром Шегрена, системная красная волчанка) [26]. Одной из выявленных характеристик аутоиммунного воспаления при саркоидозе является повышение уровня «наивных» В-клеток ($p = 0,0155$), регуляторных CD5+CD27 — В-клеток ($p = 0,0010$) и снижение В-клеток памяти ($p = 0,0051$) [27–30].

Выявление определенной, характерной для саркоидоза, клинической и рентгенологической симптоматики является показанием для проведения соответствующего обследования с целью выявле-

ния критериев аутоиммунного воспаления и назначения иммуносупрессивной терапии. Согласно полученным данным, выявление у больных саркоидозом уровня анти-MCV более 10 Ед/мл и уровня CD5+CD27 — более 12,45 % при изменении соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти до 2:1 свидетельствует об аутоиммунном характере воспаления [31].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., женщина 34 лет, амбулаторно обратилась к пульмонологу в феврале 2017 года с жалобами на повышение температуры до 37,2 °С, слабость, утомляемость, кашель с небольшим количеством прозрачной мокроты, боли в коленных суставах. При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 13.02.2017 г. выявлена двусторонняя симметричная внутригрудная лимфаденопатия (паратрахеальные лимфатические узлы до 9 x 18 мм, трахеобронхиальные до 11 x 18 мм, бифуркационные до 19 мм. В S2, S10 правого легкого и S3, S10 левого легкого выявлены очаги по типу «матового стекла», в S3 правого легкого единичный перибронховаскулярный очаг с четкими неровными контурами размерами 5 x 8 мм.

Выполнено обследование для исключения туберкулезной инфекции: диаскинтест — отрицательный, проба Манту с 2 ТЕ — р 5 мм, исследование мокроты с применением лабораторных и молекулярно-генетических методов микобактерий туберкулеза не выявило (микроскопия, ПЦР на ДНК МБТ, посев на МБТ — отрицательный). На основании клинко-рентгенологической картины, отсутствия признаков туберкулезной инфекции пациентке был установлен диагноз: саркоидоз легких, 2 стадия. При анализе медицинской истории выявлено наличие отягощенного аллергического анамнеза (поллиноз). Наследственный анамнез отягощен по аутоиммунным заболеваниям — мать пациентки страдает эозинофильным гранулематозным васкулитом (синдром Чердж-Стросса).

При оценке возможного влияния триггерных факторов было выявлено, что в ноябре 2016 года пациентке были установлены силиконовые импланты молочных желез, в июле 2016 года выполнены инъекции гиалуроновой кислоты.

Пациентка была дополнительно обследована с забором крови и определением уровня аутоантител. При исследовании сыворотки крови было обнаружено повышение уровня модифицированного цитруллинированного виментина (19 Ед/мл), уровень В-клеток CD5+CD27 — более 14,7 % и изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам

памяти 70 % к 30 %, что соответствовало критерию 2:1. Также у больной диагностировано повышение уровня ревматоидного фактора (до 55,12 МЕ/мл, при норме до 14 МЕ/мл). Совокупность полученных данных свидетельствовала о наличии аутоиммунного воспаления, были назначены глюкокортикостероиды.

Контрольное обследование через 3 месяца от начала заболевания показало регресс лихорадки, суставного синдрома, уменьшение выраженности изменений в легких, при этом сохранялась утомляемость, постуральная гипотензия, присоединилось снижение веса на 6 кг за 3 месяца. Далее к 6 месяцам лечения получена положительная динамика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика аутоиммунного воспаления при саркоидозе на основании выявления АСИА-триггеров и симптомов, повышения уровня антител к MCV и изменения субпопуляционного состава В-клеток может послужить основой для выделения фенотипа саркоидоза с аутоиммунным характером воспаления. Данные характеристики могут являться показанием к назначению патогенетической терапии с целью улучшения прогноза заболевания и предотвращения его перехода в хроническое течение с развитием недостаточности пораженного органа.

Финансирование / Funding

Исследование проводилось в рамках гранта Правительства Российской Федерации (14.W03.31.0009, проект 15.34.3.2017). / The study was conducted within the framework of a grant from the Government of the Russian Federation (14.W03.31.0009, project 15.34.3.2017).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starshinova A, Malkova A, Basantsova N., et al. Sarcoidosis as autoimmune disease (literature review). *Front. Immunol.* — 2020;10:29–33.
2. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36:4–8.
3. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(8):26–51.

4. Badar F, Azfar SF, Ahmad I, et al. Diagnostic difficulties in differentiating sarcoidosis from tuberculosis. *Oman Med. J.* 2011; 26:210–211.
5. Belokurov MA, Basantsova NYu, Zinchenko YS, et al. The problem of differential diagnosis of tuberculosis and respiratory sarcoidosis (literature review). *Medical Alliance.* 2018; 3:16–24.
6. Dua A, Manadan A. Heerfordt's Syndrome, or Uveoparotid Fever. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:458–458.
7. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinico-radiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2:123–130.
8. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest.* 2006; 129:1234–1245.
9. Prasse A, Katic C, Germann M, et al. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:330–336.
10. Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011; 28:56–64.
11. Rana GD, d'Alessandro M, Rizzi L, et al. Clinical phenotyping in sarcoidosis management. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021; 38(2):e2021007.
12. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(155):190145.
13. Pereira CA, Dornfeld MC, Baughman R, et al. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:496–502.
14. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11:677–687.
15. Song M, Manansala M, Parmar PJ, et al. Sarcoidosis and autoimmunity. *Curr Opin Pulm Med.* 2021; 27(5):448–454.
16. Kreider ME, Christie JD, Thompson B, et al. Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis. *Chest.* 2005; 128(1):207–15.
17. Judson MA. Environmental Risk Factors for Sarcoidosis. *Front Immunol.* 2020; 11:1340. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015; 46:976–987.
18. Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, et al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017; 65(1):150–156.
19. Starshinova A, Zinchenko Y, Filatov M, et al. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunol Res.* 2018; 66(6):737–743.
20. Zinchenko Y, Basantsova N, Starshinova A, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and sarcoidosis. *Med. Alliance.* 2019; 7:15–20.
21. Borba V, Malkova A, Basantsova N, et al. Classical examples of the concept of the ASIA syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10 (2020) 1–17. <https://doi.org/10.3390/biom10101436>
22. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, et al. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol. Res.* 2017; 65:120–128.
23. Tchernev G, Tana C, Schiavone C, et al. Sarcoidosis vs. sarcoid-like reactions: The two sides of the same coin? *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2014; 164:247–259.
24. Kinloch AJ, Kaiser Y, Wolfgeher D, et al. In Situ Humoral Immunity to Vimentin in HLA-DRB1*03+ Patients With Pulmonary Sarcoidosis. *Front Immunol.* 2018; 9:15–16.
25. Musaelyan A, Lapin S, Nazarov V, et al. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(9):926–934.
26. Nakken B, Munthe LA, Kontinen YT, et al. B-cells and their targeting in rheumatoid arthritis - Current concepts and future perspectives. *Autoimmun. Rev.* 2011; 11:28–34.
27. Hinze CH, Colbert RA. B-Cell Depletion in Wegener's Granulomatosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 34:372–379.
28. Carvajal Alegria G, Gazeau P, Hillion S, et al. Could Lymphocyte Profiling be Useful to Diagnose Systemic Autoimmune Diseases? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017; 53:219–236.
29. Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, et al. Imbalance in B cell and T Follicular Helper Cell Subsets in Pulmonary Sarcoidosis. *Sci. Reports.* 2020; 10:1–10.
30. Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, et al. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjogren syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(9):1447–52.
31. Starshinova AA., Zinchenko YuS, Malkova AM, et al. A method for diagnosing autoimmune inflammation in newly diagnosed patients with sarcoidosis. Patent for invention 2739377 C1, 12.23.2020. Application No. 2019145718 (data 12.30.2019).

Информация об авторах:

Зинченко Юлия Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник, врач-пульмонолог ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России;

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, начальник Управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малкова Анна Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «СПбГУ»;

Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета;

Яблонский Петр Казимирович, д.м.н., профессор, проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «СПбГУ», директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Author information:

Zinchenko Yulia S., MD, PhD Junior researcher, pulmonologist, St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology Ministry of Health of the Russian Federation;

Starshinova Anna A., DMedSci, MD, PhD, Prof. Head of the Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Malkova Anna M., Junior Researcher, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg State University;

Kudryavtsev Igor V., PhD. Senior Researcher, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; School of Biomedicine, Far Eastern Federal University;

Yablonskiy Piotr K, Prof., PhD, MD, Vice-Rector for Medical Activities, St. Petersburg State University. Head, St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology Ministry of Health of the Russian Federation.